

УТВЕРЖДАЮ

Ректор Курского государственного  
медицинского университета

профессор



А.Н. Лазарев



2007 г.

## ОТЧЕТ

о результатах клинического изучения эффективности и безопасности  
препарата Мексикор (Mexicorum)  
у больных при острых и хронических формах сосудистой мозговой  
недостаточности (расширение показаний для применения в  
неврологии)

*Курск-2007 г.*

## Список исполнителей

1. Зав. кафедрой неврологии  
и нейрохирургии ГОУ ВПО КГМУ,  
профессор  
В.Б.Ласков
2. Зав. кафедрой внутренних болезней  
N 2 ГОУ ВПО КГМУ  
Профессор  
В.П.Михин
3. Ассистент каф.неврологии  
и нейрохирургии ГОУ ВПО КГМУ,  
к.м.н.  
Т.В.Шутеева

## РЕФЕРАТ

Проведено открытое рандомизированное в параллельных группах клиническое изучение эффективности капсулированной формы мексикора (1 капсула содержит 0,1 г. активного вещества мексикора) в качестве противоишемического, антиоксидантного средства у 20 больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Препарат принимался внутрь в течение 2-х месяцев по 1 капсуле 3 раза в сутки на фоне традиционной терапии, включающей дезагреганты (аспирин 0,1г./сут., пентоксифиллин 0,3г/сут.).

Контрольную группу составляли больные (10 человек) с дисциркуляторной энцефалопатией, получавшие только традиционную терапию указанными препаратами.

Цель работы — изучить эффективность мексикора как противоишемического, антиоксидантного средства у больных дисциркуляторной энцефалопатией, а также оценить переносимость и безопасность мексикора в указанной лекарственной форме и дозировке.

Установлено, что мексикор, в случае его использования у пациентов, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией, является безопасным лекарственным препаратом и не оказывает негативного влияния (с учетом клинических и параклинических данных) на состояние больных и течение хронической цереброваскулярной болезни. Препарат не вызывает серьезных побочных эффектов, которые могли бы служить причиной отмены препарата или его замены.

Использование мексикора у пациентов, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией, длительным курсом (2 месяца) приводит к улучшению клинического течения заболевания, улучшает двигательные и когнитивные функции, тем самым существенно продляет социальную адаптацию и реабилитацию пациентов пожилого и старческого возраста.

# ОГЛАВЛЕНИЕ

	Разделы протокола	Стр.
Список исполнителей		2
Реферат		3
Оглавление		4
Введение.		5
1 .Материалы и методы		6
1.1 Методика формирования контингента больных		7
1.2. Клиническая характеристика больных		7
1.3. Характеристика медикаментозной терапии		7
1.4 Методы обследования больных		8
1.5. Оценка безопасности препарата		8
1.6. Исключение больных из программы		8
1.7. Регистрация и статистическая обработка.		9
2. Результаты исследования		9.
2.1 Результаты общеклинических исследований		9
2.2.Результаты неврологического исследования		10
2.3 Результаты нейропсихологического исследования		10
2.4.Оценкабезопасности препарата и побочные эффекты		11
Заключение и выводы		11
Рекомендации		12
Приложение. Литература		13

## **ВВЕДЕНИЕ**

Настоящее открытое, рандомизированное в параллельных группах исследование переносимости, безопасности, особенностей противоишемического и нейротропного эффективности капсульной формы препарата Мексикор у больных дисциркуляторной энцефалопатией проведено в Курском государственном медицинском университете (305041, г Курск, у л. К. Маркса, д.3) на кафедре неврологии и нейрохирургии, расположенной на базе Областной клинической больницы на основании разрешения Росздравнадзора от 31.05.2005 (протокол N176), одобрено Комитетом по этике при Федеральном органе контроля качества лекарственных средств от 13.12.2005 (протокол N 72)

Настоящее исследование является 2-3 фазой изучения инъекционной формы препарата Мексикор у больных дисциркуляторной энцефалопатией и проводилось в период с 1.11.06г. по 1.03.07г.

### **Теоретическое обоснование применения препарата Мексикор у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.**

Дисциркуляторная энцефалопатия является одним из наиболее часто встречаемых заболеваний центральной нервной системы у людей пожилого и старческого возраста. Прогрессирование заболевания сопровождается нарушениями моторных и когнитивных функций, что нередко приводит к инвалидизации пациентов. Нарушение ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии могут быть обусловлены не только, а в ряде случаев и не столько патологией исполнительного звена статолокомоторной системы (парезы, атаксия, экстрапирамидные расстройства) но и дефектом центральных механизмов управления произвольными движениями. Поскольку ишемия является ключевым звеном патогенеза повреждения нейронов при сосудистой мозговой недостаточности, включая дисциркуляторную энцефалопатию, представляется оправданным изучение эффективности мексикора при этом состоянии.

В этой связи, применение при хронической цереброваскулярной болезни препаратов, обладающих антиоксидантной и противоишемической активности представляется оправданным и весьма целесообразным.

По имеющимся на сегодняшний день данным, мексикор (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат), относящийся к группе 3 оксипиридинов, в эксперименте обладает антиоксидантной активностью и способен предупреждать стрессорные, гипоксические и реоксигенационные повреждения сердца. Пероральное длительное применение мексикора в клинике у больных хроническими формами ИБС и атеросклерозом приводила к снижению в крови уровня продуктов дегградации липопероксидов, а также оказывало легкое гипополипидемическое действие

Таким образом, представленные данные достаточно убедительно обосновывают необходимость использования противоишемических средств в терапии хронической недостаточности мозгового кровообращения, которые могут существенно замедлить или, в идеале, предотвратить процесс ишемической деструкции нейронов. Наиболее перспективным с этой целью представляется использование

препарата Мексикор, антиоксидантная и антиишемическая активность которого по экспериментальным и предварительным клиническим данным превосходит таковую у известных на сегодняшний день препаратов этой группы.

## **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Изучить клиническую эффективность Мексикора как противоишемического средства, у больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне традиционной терапии; оценить его переносимость и безопасность.

## **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Оценить переносимость и безопасность применения Мексикора в предложенной лекарственной форме и дозировке, а также выявить основные клинико-фармакологические эффекты препарата у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.
2. Оценить эффективность капсулированной формы Мексикора как противоишемического средства в комплексной терапии пациентов с хронической цереброваскулярной болезнью (с учетом его влияния на степень нарушения моторных и когнитивных функций.)

## **I. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

### **1.1. Методика формирования контингента больных**

Исследование выполнено на 2<sup>-x</sup> рандомизированных группах больных дисциркуляторной энцефалопатией (основная (20человек) и контрольная (10 человек)).

#### **КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ**

- Мужчины и женщины в возрасте от 50 до 75 лет, страдающие дисциркуляторной энцефалопатией.
- Подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

#### **КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ**

На момент рандомизации, должно быть исключено нижеследующее:

- Неспособность предоставить информированное согласие.
- Индивидуальная непереносимость препарата.
- Серьезные соматические заболевания, угрожающие жизни пациента.
- Грубо выраженные когнитивные нарушения
- Отказ больного от участия в исследовании или его участие в других клинических испытаниях лекарственных средств.

## 1.2 Клиническая характеристика больных.

**В основную группу** вошли 20 пациентов, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией, средний возраст 62,7 лет мужчин 2 (10%), женщин 18 (90%).

У 14 больных (70%) в анамнезе отмечено наличие артериальной гипертонии, продолжительностью от 10 до 20 лет, у 4-х (20%) испытуемых отмечалось наличие церебрального атеросклероза без артериальной гипертонии, у 10 (50%) пациентов выявлялось сочетание церебрального атеросклероза и артериальной гипертонии.

Ожирение II ст. отмечено в 5 случаях..

**В контрольную группу** вошли 10 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, средний возраст 58,4 года, все из них были женщины.

Пациенты контрольной и основной групп предъявляли сходные жалобы на головные боли, головокружение, шаткость при ходьбе, снижение памяти, внимания, рассеянность.

## 1.3. Характеристика медикаментозной терапии

Больные основной группы на фоне традиционной терапии, включающей

- Антиагреганты (аспирин кардио 100 мг/сут внутрь, пентоксифиллин — 300 мг/сут.
- Гипотензивную терапию (индивидуально подобранную) получали **Мексикор** в суточной дозе 300мг/ сут перорально.

Больные **контрольной группы** получали только традиционную вышеуказанную фоновую терапию.

## 1.4. Методы обследования больных

Методы обследования больных, сроки их проведения, исследуемые параметры определялись в соответствии с Протоколом клинического изучения Мексикора, согласованного и одобренного Фармакологическим комитетом МЗ РФ.

Методы обследования включали:

- 1) **клиническое обследование** с использованием опроса (жалобы), физикальных и аускультативных методов, измерения АД, частоты пульса, ЧСС и других общепринятых методов контроля.
- 2) **Неврологическое обследование** с использованием шкалы оценки стоталокомоторных функций Тинетти.
- 3) **Нейропсихологическое обследование** с использованием краткой шкалы оценки психической сферы и Шкалы лобной дисфункции.

### **1.5 Оценка безопасности препарата**

Параметры оценки безопасности включали функциональные, лабораторные данные и все возникающие побочные явления как со стороны субъективного и клинического статуса больного, так и параклинических параметров. Регистрировались все нежелательные явления.

Информация обо всех побочных явлениях, которые наблюдались во время проведения исследования, вносилась в Индивидуальную регистрационную карту. Побочным явлением считалось любое нежелательное изменение состояния больного, отличное от состояния пред началом лечения, связанное или не связанное с изучаемым препаратом или любым другим препаратом, используемым в сопутствующей медикаментозной терапии.

Связь между применением исследуемого препарата и возникновением нежелательного явления оценивается исследователем по 2 категориям: либо как подозреваемое наличие связи, либо как подозреваемое отсутствие связи.

### **1.6 Исключение больных из программы исследования**

Критерии исключения пациента из исследования были следующими.

- Перерыв в получении препарата пациентом более одних суток.
- Больной решает, что в его интересах лучше прекратить участие в исследовании, т.е. отзывает свое согласие.
- Возникает непереносимое нежелательное явление, которое исследователь связывает с приемом исследуемого препарата или которое препятствует продолжению приема препарата пациентом.
- Возникает угрожающее жизни критическое событие, которое подозревают связанным с приемом исследуемого препарата.
- Возникновение любого из состояний, входящих в критерии исключения
- Нарушение протокола
- Решение главного исследователя

Исключение из исследования не зарегистрировано.

### **1.7. Регистрация и статистическая обработка результатов**



Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке, посредством стандартных статистических программ, включая t - критерий Стьюдента (разностным методом), Хи-квадрат.

Все полученные результаты наблюдения за больным и клинических исследований в соответствии с Протоколом вносились в Индивидуальные регистрационные карты больных.

Включение больного в исследование осуществлялось при получении от пациента письменного информированного согласия в соответствии с Протоколом. Каждому пациенту было рассказано о характере исследования, его целях, проводимых процедурах, об ожидаемой продолжительности, возможном риске и пользе, а также о любых, связанных с участием в нем неудобствах. Каждый пациент был проинформирован о том, что его участие в исследовании - добровольное и что он/она может в любое время отказаться от участия, и что данный отказ не повлияет на проведение ему/ей дальнейшего лечения или на отношения с лечащим врачом.

Текст документа об информированном согласии предоставлялся в виде стандартного письменного объяснения (в соответствии с Протоколом). До получения информированного согласия пациент в исследование не включался.

## **II. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Результаты общеклинических исследований.**

Сравнительный анализ результатов общеклинических исследований показал, что у больных как основной, так и контрольной групп наблюдалась типичная клиническая картина течения дисциркуляторной энцефалопатии. Субъективно пациенты, принимающие мексикор, отмечали улучшение состояния ко 2 -3 недели приема препарата. Уменьшались головные боли, головокружение, шаткость при ходьбе. Пациенты указывали на некоторое улучшение памяти, внимания. Лица контрольной группы также отмечали уменьшение субъективных жалоб на фоне приема традиционной антиагрегантной терапии, но жалобы на снижение когнитивных функций оставались прежними.

### **2.2. Результаты неврологического обследования (с помощью Шкалы оценки статолокомоторных функций Тинетти).**

**Табл.1.**

**Показатели шкалы Тинетти у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне терапии мексикором и в контрольной группе (M±t).**

Показатели	Группа	До Лечения	После лечения
1. Общая устойчивость	Мексикор	17,25±1,3	19,75±1,2
	Контроль	18,3±1,4	18,3±1,2
2. Походка	Мексикор	13,7±1,1	14,6±1,2
	Контроль	13,2±1,1	13,4±1,1
3. Общий балл	Мексикор	30,95±1,3	34,35±1,2
	Контроль	31,6±1,2	31,7±1,2

- - P<0,05 ( в сравнении с параметром до лечения в 1 сутки ИМ)

Анализируя данные таблицы 1 , необходимо отметить, что лечение мексикором достоверно приводит к улучшению статолокомоторных функций у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, в то время как в группе контроля существенных сдвигов показателей не произошло.

### 2.3 Результаты нейропсихологического обследования

**Табл.2.**

**Показатели нейропсихологического обследования с использованием Краткой шкалы оценки психологической сферы (КШОПС) и Шкалы оценки лобной дисфункции (ШОЛД) на фоне терапии мексикором и в контрольной группе (M±m).**

Показатели	Группа	До Лечения	После лечения
1 КШОПС	Мексикор	28,5±1,4	29,1±1,2
	Контроль	28,7±1,2	28,7±1,2
2 ШОЛД	Мексикор	16,2±1,1	16,7±1,1
	Контроль	16,1±1,1	15,9±1,0

По данным таблицы 2, можно говорить о достоверном улучшении когнитивных функций в группе пациентов, принимающих мексикор.

### 2.4 Оценка безопасности препарата и побочные эффекты

Анализируя представленные выше результаты клинических и параклинических исследований, субъективного статуса больных, можно заключить, что у пациентов, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией, мексидол:

- не вызывал негативного воздействия на субъективный статус больных, не вызывал каких либо нежелательных явлений со стороны общеклинического статуса больных,
- не приводил к каким либо нарушениям со стороны сердечно-сосудистой дыхательной и пищеварительной систем, не вызывал изменений на ЭКГ диспепсических явлений.
- аллергических реакций зарегистрировано не было,
- обострений сопутствующих соматических заболеваний не отмечено.

**При лечении Мексикором были выявлены следующие побочные эффекты.**

1. В двух случаях отмечалось появление головных болей приходящего характера, которые прошли самостоятельно и не требовали отмены препарата.

2. У двух пациентов - ощущение неприятного ("металлического привкуса" во рту), которое носило тоже временный характер. Указанные явления не вызывали негативной реакции больного и не послужили причиной отказа от лечения.

3. У 1 пациента было головокружение на первый прием мексикора, которое также прошло самостоятельно.

Указанные побочные эффекты носили легких характер и не вызывали желание пациентов прекратить применение препарата.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ**

При клиническом применении Мексикора у больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне традиционной терапии (антиагрегантами, гипотензивными), выполненном в рамках рандомизированного открытого в параллельных группах клинического изучения эффективности капсулированной формы Мексикора (1 капсула - 100 мг. действующего вещества) в качестве противоишемического средства установлено:

Мексикор является безопасным средством и не вызывает нарушения жизненных функций организма, не оказывает негативного влияния на параметры проведенных в рамках протокола лабораторных и функциональных исследований, на клинический статус больных.

2. Препарат не вызывал серьезных побочных эффектов. Установленные побочные эффекты (приходящие головные боли, металлический привкус во рту,

3. Обладая антиоксидантной, антиишемической активностью, мексикор улучшает статолокомоторные и когнитивные функции у пациентов, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией, определяя тем самым более высокий уровень качества жизни пациентов и их социальную адаптацию

Таким образом, с учетом полученных результатов можно заключить, что препарат Мексикор обладает противоишемическими свойствами при его использовании у лиц, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией (на фоне традиционной терапии), улучшает клиническое течение болезни, повышает эффективность проводимой терапии.

## РЕКОМЕНДАЦИИ

1 Показанием к назначению препарата должно служить наличие хронической цереброваскулярной болезни. Препарат следует назначать на фоне традиционной для указанного состояния терапии.

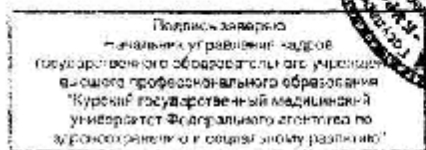
2. Представляется клинически обоснованным применять Мексикор (капсулы 100мг. по 1 - 3 раза в день длительно)

**Курский государственный медицинский университет. 305041, Курск, ул. К. Маркса, дом 3**

### Ответственные исполнители:

Заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии  
КГМУ, профессор

Заведующий кафедрой ~~неврологии~~ **неврологии N2**  
КГМУ, профессор



**В.И. Михлин**

Подписи проф. В.П.Михина, проф.В.Б.Ласкова  
Удостоверяю

Начальник управления кадрами КГМУ

Н.Н.Сорокина

## Литература

1. Гусев Е.И. Терапия ишемического инсульта \ Е.И.Гусев, В.И.Скворцова, И.А.Платонова // *Consilium Medicum*.-2003.- С. 18-25.
2. Ланкин В.З., Гуревич СМ. перекисное окисление в микросомах при злокачесте. *Биоантиокислители М*; 1975.-С. 146-150.
3. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Оксидативный стресс, *Наука-Интерпериодика*, 2001г., с. 261-266.
4. Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии \ \ *Ж. невропатологии и психиатрии*.- 2003 N 9.- С. 20-25.